

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.J. Dengler, Prof. Dr. H.G. Lasch

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER ENZYMAKTIVITÄT IM HARN
VON PATIENTEN MIT GLOMERULONEPHRITIS**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig – Universität
zu
G i e ß e n

vorgelegt von
Rainhardt A. Scholz
aus Gießen
1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545921_0026

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.J. Dengler, Prof. Dr. H.G. Lasch

UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER ENZYMAKTIVITÄT IM HARN
VON PATIENTEN MIT GLOMERULONEPHRITIS

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig – Universität
zu
G i e ß e n

vorgelegt von
Rainhardt A. Scholz
aus Gießen
1971



Dekan : Professor Dr. H.G. Lasch
Referent : Professor Dr. G. Schütterle
Correferent : Professor Dr. Gundlach

1. Inhaltsübersicht

- 2. Einleitung
- 2.1 Enzymfreisetzung und Ausscheidung
- 2.2 Glomeruläre Filtration der Serumenzyme
- 2.3 Enzymverteilung in der Niere
- 2.4 Nierenschädigung und Enzymaktivität im Urin
- 2.5 Beziehung zwischen zellulären Urinbestandteilen und Urinenzymen
- 3. Normierung der Versuchsbedingungen
- 4. Untersuchungsgut und Methodik
- 4.1 Untersuchungsgut
- 4.2 Auswahl der Enzyme
- 4.3 Harngewinnung
- 4.4 Erfassung der Zellausscheidung im Urin
- 4.5 Aufarbeitung des Urins zur Enzymbestimmung
- 4.6 Harnstoffbestimmung
- 4.7 Kreatininbestimmung
- 4.8 Enzymbestimmungen
- 4.8.1 Laktat-Dehydrogenase = L D H
- 4.8.2 Malat- Dehydrogenase = M D H
- 4.8.3 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = G O T
- 4.8.4 Glutamat-Pyruvat-Transaminase = G P T
- 4.8.5 Alkalische Phosphatase = A P
- 4.8.6 Leucin-Amino-peptidase = L A P
- 4.9 Berechnung der Enzymaktivitäten
- 4.10 Statistische Auswertung und Klasseneinteilung
- 4.11 Kritik der Methode

- 5. Ergebnisse
 - 5.1 Verteilung der Normalwerte
 - 5.2 Urinenzyme bei Patienten mit Glomerulonephritis. Vergleich mit der Kontrollgruppe
 - 5.2.1 LDH
 - 5.2.2 MDH
 - 5.2.3 GOT
 - 5.2.4 GPT
 - 5.2.5 AP
 - 5.2.6 LAP
 - 5.2.7 Zusammenfassung
 - 5.3 Enzymaktivitäten und Erythrozyten- bzw. Leukozytenausscheidung
 - 5.3.1 Enzymaktivitäten und Zellausscheidung im Urin Nierengesunder
 - 5.3.2 Enzymaktivität und Zellausscheidung im Urin bei Glomerulonephritis
 - 5.3.3 Zusammenfassung
 - 5.4 Unterschiede bei verschiedenen Verlaufsformen der Glomerulonephritis
 - 5.5 Urinenzymaktivitäten bei Glomerulonephritis und Pyelonephritis
- 6. Diskussion
- 7. Zusammenfassung
- 8. Tabellenanhang
- 9. Literaturverzeichnis

2. Einleitung

Die Erhöhung von Enzymaktivitäten in Körperflüssigkeiten wurde in den letzten Jahren in steigendem Maße zur Diagnostik und Verlaufskontrolle verschiedener Krankheiten verwandt.

2.1 Enzymfreisetzung und Ausscheidung

Schädigungen einer Zelle, die zu Permeabilitätsänderungen der Zellwand führen, ermöglichen den Austritt intrazellulärer Enzyme. Neben einer Inaktivierung im Interstitium ist ein Abtransport dieser Aktivitäten auf mehreren Wegen möglich:

1. auf dem Blutweg
2. über die Lymphe
3. Ausscheidung über die Niere in den Urin.

Die Menge der freiwerdenden Enzyme hängt vom Grad der Schädigung und Enzymreichtum der Zelle ab.

Infolge ihrer Stoffwechselvielfalt- und Aktivität ist die Niere enzymreich. Pathognomonische Erhöhungen von Enzymaktivitäten im Serum bei Nierenerkrankungen wurden jedoch bislang nicht nachgewiesen. Über die Bestimmung der auf dem Lymphweg abtransportierten Enzyme sind uns keine Untersuchungen bekannt. Erhöhungen der Zellwandpermeabilität von Tubuluszellen können zur Enzymausscheidung in den Urin führen. Von verschiedenen Untersuchern wurden mehrere Enzyme im Urin bei

bei Nierenerkrankungen bestimmt (1, 9, 10, 12, 15, 20, 23, 26, 34, 43, 46, 47, 49, 55, 56, 57, 59).

Grundsätzlich gibt es für die im Urin ausgeschiedenen Enzyme verschiedene Möglichkeiten der Herkunft:

1. Glomeruläre Filtration der im Serum vorhandenen Enzyme.
2. Freisetzung aus Nierengewebe im Zuge einer physiologischen Zellmauserung oder pathologischer Zelluntergänge bzw. Störung der Zellwandpermeabilität.
3. In gleicher Weise wie 2 aus den Epithelien der ableitenden Harnwege.
4. Freiwerden aus den zellulären Bestandteilen des Urins.

Glomeruläre Filtration der Serumenzyme

Die glomeruläre Filtration der Serumenzyme ist abhängig von der Größe der Porenäquivalente in der Basalmembran und dem Molekulargewicht der betreffenden Enzyme. Moleküle mit einem Molekulargewicht von über 5000 werden bereits an der Passage der Basalmembran gehindert. Oberhalb eines Molekulargewichtes von 70000 erfolgt praktisch keine Filtration der Moleküle mehr (4).

Auf Grund des Molekulargewichtes der Enzyme, der fehlenden Korrelation von Proteinurie und Enzymaktivität im Urin sowie elektrophoretischen Unter-

suchungen der Enzyme in Serum und Urin lehnen die meisten Autoren eine glomeruläre Filtration der Serumenzyme ab. (1, 3, 8, 13, 15, 20, 22, 33, 36, 42, 43, 46, 47, 50, 51, 56, 57).

Es liegen jedoch auch Arbeiten vor, in denen die gegenteilige Auffassung zum Ausdruck gebracht wird (14, 29, 30, 53, 59).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Enzyme haben folgende Molekulargewichte:

LDH	155000 - 192000
MDH	40000 - 60000
GOT	110000
GPT	ca. 180000
AP	, 75000 - 80000
LAP	300000

Mit Ausnahme der MDH liegen sämtliche Molekulargewichte über 70000. Eine glomeruläre Filtration dieser Enzyme ist daher nicht anzunehmen. Gegenüber den aus den ableitenden Harnwegen stammenden Aktivitäten dominiert die Herkunft aus dem Nierenparenchym infolge der renalen Stoffwechselaktivität.

2.3

Enzymverteilung in der Niere

Durch histochemische Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die Enzyme nicht gleichmäßig in der Niere verteilt sind. Sie waren funktionell zugeordnet in den verschiedenen Nephronabschnitten zu

messen. Wie die Tabellen I und II zeigen, wurden die höchsten Aktivitäten in den Tubulusepithelien gefunden.

Die LDH war im gesamten Verlauf des Tubulus in gleichbleibender Aktivität nachzuweisen (18, 44, 48); jedoch lag diese nahezu vierfach höher als in den Glomerula.

Für MDH, GOT und GPT wurde eine der LDH entsprechende Verteilung nachgewiesen. Ihre Aktivitäten lagen in den Tubulusepithelien wesentlich höher als in den Glomerula und im Papillenbereich.

Die maximale Aktivität der AP konnte im Bürstensaum des proximalen Tubulus nachgewiesen werden. Nach Dubach (18) besteht für die AP ein signifikanter Unterschied zwischen proximalem und distalem Tubulus.

McCann (35), Bonting (11) sowie Dubach und Recant (21) fanden AP auch in den Glomerula. Ihre Aktivität nimmt nach Pollak et al. (44) vom proximalen über den distalen Tubulus zum Glomerulum ab.

Die maximale Aktivität der LAP ließ sich im lumen-nahen Cytoplasma des proximalen Tubulus lokalisieren (24, 38). Hopsu et al. (27) konnten hohe LAP-Aktivitäten juxtaglomerulär in der Nierenrinde messen. Unabhängig hiervon fanden sie die LAP auch im übrigen Rindenparenchym.

2.4 Nierenschädigung und Enzymaktivität im Urin

Einige Verfasser maßen nach verschiedenen Schädigungen der Niere eine Abnahme der LDH, GOT, GPT, AP und Aldolase im Gewebe. Störungen der Zellwandpermeabilität führten zum Austritt von Enzymen aus der Zelle.

Geht man, wie oben ausgeführt, davon aus, daß die aus den Tubuluszellen ausgetretenen Enzyme überwiegend in das Tubuluslumen abgegeben werden, so ist zu prüfen, ob die Konzentration der Enzyme im Harn ein Maß der Zellschädigung darstellt und die Enzymkonstellation Hinweise auf die Lokalisation der Schädigung zuläßt. Diesem Zweck dienten die vorliegenden Untersuchungen. Hierbei mußte der im Harn enthaltenen zellulären Elemente und ihrer Enzymausstattung sowohl qualitativ als auch quantitativ Rechnung getragen werden.

2.5 Beziehung zwischen zellulären Urinbestandteilen und Urinenzymen

Die zellulären Bestandteile des Urins können naturgemäß ebenfalls Enzyme freisetzen und damit die Enzymkonzentrationen im Harn verändern. Entsprechende Untersuchungen bezogen sich bisher auf eine relativ grobe Einteilung des Urinsedimentes in normal, mäßig pathologisch, pathologisch und stark pathologisch. Mit Hilfe der quantitativen Erfassung

der Zellausscheidung im Urin (32) sollten in der vorliegenden Arbeit Beziehungen zwischen Enzymausscheidung und Erythrozyten- sowie Leukozytenausscheidung im Urin festgestellt oder ausgeschlossen werden. Die Konzentrationen von LDH, MDH, GOT, GPT, AP und LAP im Urin wurden bei verschiedenen Formen der Glomerulonephritis gemessen und mit der Erythrozyten- und Leukozytenausscheidung korreliert. In 15 Fällen wurde die Diagnose biotisch gesichert, in 30 Fällen wurde sie auf Grund klinischer Kriterien (Anamnese, Urinsediment, Proteinurie, Blutdruck, Antistreptolysintiter, Clearance) gestellt.

3. Normierung der Versuchsbedingungen

Bisherige Untersucher bezogen die im Urin gemessenen Enzymkonzentrationen zumeist auf Volumenangaben (13) oder die Urinausscheidung pro 8 bzw. 24 Stunden (2, 46). Butterworth et al. (13) sowie Böttiger et al. (12) gaben die gemessenen Werte außerdem pro mg ausgeschiedenen Kreatinins an. Jösch und Dubach (28) fanden eine Abhängigkeit der LDH-, AP- und LAP-Ausscheidung von der Diurese. Bei Antidiurese lag die Enzymkonzentration zwar höher; demgegenüber wurde jedoch bei Diurese mehr Aktivität pro Zeiteinheit ausgeschieden. Dubach und Padlina (20) wiesen für die Ausscheidung von LDH und AP im Harn einen Tages-Nacht-Rhythmus nach. Hobenegger und Kaiser (25) konnten dies be-

stätigen, gaben jedoch für die AP einen anderen Rhythmus an.

Erythrozyturie und Leukozyturie weisen wie die oben angegebenen Enzyme eine Abhängigkeit von Diurese und Tageszeit auf. Außerdem nimmt unter körperlicher Belastung die Erythrozyten- und Leukozytenausscheidung zu. Krecke und Schütterle (32) schlugen deshalb eine Harnsammelperiode von 3 Stunden im Anschluß an zwölfstündiges Dursten unter Grundumsatzbedingungen und die Auszählung der zellulären Bestandteile im unzentrifugierten Urin vor. Sie gaben für diese Methode Normwerte der Erythrozyten- und Leukozytenausscheidung an.

Um die unter diesen standardisierten Bedingungen erzielten Werte für die Zellausscheidung mit den im Urin gemessenen Enzymkonzentrationen vergleichen zu können, wurde der Urin, wie oben angegeben, jeweils zur gleichen Tageszeit sowie unter Durst- und Grundumsatz-Bedingungen gewonnen. Durch Diurese und Tagesrhythmus sowie körperliche Aktivität bedingte Unterschiede konnten damit ausgeschlossen werden.

4. Untersuchungsgut und Methodik

4.1 Untersuchungsgut

Untersucht wurden 45 Patienten mit Glomerulonephritis, davon 16 weibliche und 29 männliche Personen. 9 Patienten konnten dem akuten, 11 dem subakut-

subchronischen und 25 dem chronischen Verlaufstyp zugeordnet werden. In 30 Fällen wurde die Diagnose unter Zugrundelegen klinischer Kriterien gestellt. Kriterien waren: Anamnese, Harnsediment, Proteinurie, Blutdruck, Antistreptolysintiter und Clearanceergebnisse. In 15 Fällen konnte die Diagnose durch Biopsie oder Sektion histologisch gesichert werden.

Die Kontrollgruppe bestand aus 6 weiblichen und 14 männlichen nieren- und kreislaufgesunden Patienten. Sie boten anamnestisch und klinisch keinen Anhalt für eine Erkrankung der Nieren oder des harnableitenden Systems. Zellzählung, Eiweißbestimmung und die Messung der Osmolarität im Urin sowie Harnstoff- und Kreatininbestimmung im Serum ergaben normale Befunde.

4.2

Auswahl der Enzyme

Die Auswahl der Enzyme richtete sich nach ihrem Vorkommen in der Niere und nach methodischen Gesichtspunkten. LDH, MDH, GOT, GPT, AP und LAP ließen sich in nahezu allen Urinen mit geringem Aufwand nachweisen. Entsprechende Untersuchungen der Pyruvatkinase, Creatinphosphokinase und der Glutamat-Dehydrogenase konnten wegen großer Streuung der Meßwerte nicht verwertet werden.

Harngewinnung

Die Uringewinnung folgte der von Krecke und Schütterle (32) empfohlenen Methode zur quantitativen Bestimmung der Zellausscheidung im Urin. Nach zwölfstündiger nächtlicher Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz sowie Bettruhe wurde um 7 Uhr und 3 Stunden später erneut die Blase entleert. Der zuletzt gewonnene Urin wurde zur Untersuchung verwandt. Männliche Personen entleerten die Blase spontan, weibliche Patienten wurden katheterisiert. Anschließend erfolgte die sofortige Weiterverarbeitung des Untersuchungsmaterials.

Erfassung der Zellausscheidung

Das erhaltene Urinvolumen wurde gemessen und dann eine Fuchs-Rosenthal-Zählkammer ($3,2 \text{ mm}^3$) mit einer Probe des gut durchgemischten Nativharns gefüllt. Die Zellzählung erfolgte in 15 der insgesamt 16 Felder der Fuchs-Rosenthalkammer. Dies entspricht einem Volumen von $3,0 \text{ mm}^3$. Für jede Urinprobe wurden zwei Kammern ausgezählt. Angegeben ist der Mittelwert beider Zählungen. Dieses Zählergebnis wurde mit dem Faktor 1000, sowie mit dem sich aus der Urinmenge und der Sammelzeit von 180 Minuten ergebenden Diurese-Quotienten $\frac{\text{ml}}{\text{min}} = Q$ multipliziert. Man erhielt so die Anzahl der während einer Minute

ausgeschiedenen Erythrozyten und Leukozyten. Anschließend erfolgte die Messung des pH und der Osmolarität. Letztere wurde mit einem nach dem Prinzip der Gefrierpunktserniedrigung arbeitenden Osmometer der Firma Knauer durchgeführt.

4.5

Aufarbeitung des Urins zur Enzymbestimmung

Nach Entnahme einer dem oben angegebenen Volumen entsprechenden Probe zur Zellzählung wurde der Urin 10 Minuten lang mit 3000 U bei einer G-Zahl von 2400 zentrifugiert. Literaturangaben entsprechend (2, 15, 20, 42, 56) sind im Urin Enzyminhibitoren anzunehmen. Es handelt sich um Harnstoff sowie niedermolekulare Peptide, somit um dialysierbare Substanzen. Der Urin wurde deshalb zwei Stunden gegen eisgekühltes Leitungswasser dialysiert. Jeweils 10 Liter wurden dreimal gewechselt. Dialyserschläuche der Firma Kalle, Wiesbaden wurden prall mit Urin gefüllt, und durch Knoten verschlossen. Die Wanddicke der Dialysiermembran betrug 32 μ ; die Porengröße lag zwischen 30 und 80 Å. Die Membran ist für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 15000 durchgängig. Die gefüllten Schläuche wurden vor und nach der Dialyse gewogen. Anschließend wurde der Urin über 24 Stunden einem Gefrier-trocknungsverfahren unterzogen.

Die Konzentrierung erfolgte durch die unmittelbar vor der Enzymbestimmung vorgenommene Auflösung der Trockensubstanz auf ein Zehntel des ursprüng-

lichen Volumens. Nach dieser Auflösung wurde erneut 3 Stunden lang in der oben angegebenen Weise mit vorheriger und anschließender Wägung dialysiert. Zur Entfernung nichtgelöster Stoffe wurde der Urin nach der zweiten Dialyse nochmals 10 Minuten lang mit 3000 U, einer G-Zahl von 2400 entsprechend, zentrifugiert. Im Überstand wurden die Enzymbestimmungen durchgeführt.

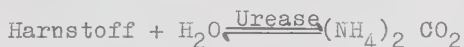
4.6

Harnstoffbestimmung

Im Urin, vor und nach den beiden Dialyseverfahren, sowie im Serum, wurde die Harnstoffkonzentration festgestellt. Die Bestimmung erfolgte mit den Testreagenzien der Firma Boehringer, Mannheim Nr. TC-UR-I. Gemessen wurde in einem Eppendorf-Photometer bei 540 nm.

Prinzip: Harnstoff wird durch Urease gespalten.

Hierbei entsteht Ammoniumcarbonat.



Die Ammoniumionen reagieren mit Phenol und Hypochlorid unter Bildung eines blauen Farbstoffes. Die Farbintensität ist der Harnstoffkonzentration proportional.

4.7

Kreatininbestimmung

Die Kreatininbestimmung erfolgte nach der von Fopper, Mandel und Mayer angegebenen Methode.

4.8

Enzymbestimmungen

Die Enzymbestimmungen wurden mit den von der Firma Boehringer, Mannheim hergestellten Testansätzen zur Enzymbestimmung im Serum durchgeführt. Die Aktivitäten waren nach Einengung des Urins einwandfrei meßbar. Es erfolgten Doppelbestimmungen. Angegeben ist jeweils der Mittelwert.

4.8.1

Lactat-Dehydrogenase = L DH

Prinzip: Pyruvat + NADH + H⁺ $\xrightleftharpoons{+ LDH}$ Lactat + NAD

Gewessen wird der Umsatz von NAD.

Testansatz: Nr. TC-G-I Firma Boehringer, Mannheim.

Die Werte für die Aktivität ergeben sich aus der von der Herstellerfirma angegebenen Formel:

$$\frac{E/\text{min}}{366 \text{ nm}} \times 9550 = \text{mU/ml}$$

4.8.2

Malat-Dehydrogenase = M D H

Prinzip: Milchsäure + NAD $\xrightleftharpoons{MDH}$ BTS + NADH + H⁺

Unter den gewählten Versuchsbedingungen liegt das Gleichgewicht der Reaktion auf Seiten der Milchsäure und NADH + H⁺. Letzteres wird im stöchiometrischen Verhältnis oxydiert und dient als Meßgröße.

Testansatz: Nr. TC-4, Art. Nr. 15981 Firma Boehringer, Mannheim.

Die Aktivität der MDH wurde nach der Formel:

$$\frac{E/\text{min}}{366 \text{ nm}} \times 9850 = \text{mU/ml} \text{ berechnet.}$$

4.8.3

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = G O T

Prinzip: 1. Glutaminsäure + Oxalacetat $\xrightleftharpoons{\text{GOT}}$

α -Ketoglutarat + Asparaginsäure

2. Oxalacetat + NADH + H⁺ $\xrightleftharpoons{\text{GOT}}$ Malat + NAD

Gemessen wird der Umsatz an NADH + H⁺.

Testansatz: Nr. TC - A - II Best.Nr. 15971 TGAE,

Firma Boehringer, Mannheim.

Nach der Formel $E/\text{min } 366\text{nm} \times 2240 = \text{mU/ml}$ wurde
die Aktivität errechnet.

4.8.4

Glutamat-Pyruvat-Transaminase = G P T

Prinzip: 1. Glutamat + Pyruvat $\xrightleftharpoons{\text{GPT}}$ Alanin +

α -Ketoglutarat

2. Pyruvat + NADH + H⁺ $\xrightleftharpoons{\text{LDH}}$ Lactat + NADH

Testansatz: Nr. TC - H - I. Best. Nr. 15978 TGAH

Firma Boehringer, Mannheim

Messung und Berechnung der Aktivität erfolgte
analog zu GOT.

4.8.5

Alkalische Phosphatase = AP

p - Nitrophenylphosphat wird durch die AP in
Phosphat und p - Nitrophenol gespalten. Letzteres
wird bei alkalischer Reaktion direkt colometrisch
bestimmt.

Testansatz: Nr. TC -P, Best. Nr. 15987,

Firma Boehringer, Mannheim.

Die Berechnung der Aktivität erfolgt nach der Formel

$$E_{405\text{ nm}} \times 200 = \text{mU/ml}$$

4.8.6

Leucin-Aminopeptidase = L A P

Prinzip: L - Leucyl - β - Naphthyamid + H₂O



L - Leucin + β - Naphthylamin.

Die Menge des freigesetzten β -Naphthylamin ist proportional der Enzymaktivität. Im diazotierten Zustand reagiert die Verbindung mit dem basischen Farbstoff N - (1-Naphthyl)- äthylendiamin zu einem violetten Azofarbstoff. Dieser wird colorimetrisch bestimmt.

Testansatz: Nr. TC - LAP, Best. Nr. 15952 TLAF

Firma Boehringer, Mannheim.

Die Aktivität wurde nach der Formel

$$E_{405 \text{ nm}} \times 108 = \text{mU/ml berechnet.}$$

4.9

Berechnung der Enzymaktivitäten

Die erhaltenen Werte wurden auf die Ausscheidung pro Minute bezogen. Damit wurden diuresebedingte Schwankungen berücksichtigt. Während der Dialyse traten Volumenveränderungen auf. Durch die Multiplikation der Aktivitäten mit den beiden Dialysenfaktoren

$$F_{1+2} = \frac{\text{Gewicht vor der Dialyse}}{\text{Gewicht nach der Dialyse}}$$

wurde auf den Nativharn zurückgerechnet.

Ähnlich wie Butterworth et al. (13) sowie Böttiger et al. (12) wurden die Enzymaktivitäten auf die Kreatininausscheidung bezogen. Diese ist in engen

Grenzen konstant und bietet damit einen besseren Bezugswert als die größeren Schwankungen unterworfenen Eiweißausscheidung. (Pers. Mitteilung P.D. Dr. D. Platt (41)). Die endgültige Enzymaktivität E errechnete sich damit nach der Gleichung:

$$E = mU \times \frac{\text{mg Kreatinin}}{\text{min}} \times \frac{\text{Dialysefaktor I}}{\frac{\text{x Dialysefaktor II}}{10}}$$

4.10

Statistische Auswertung und Klasseneinteilung

Eine gleichmäßige Verteilung der Meßwerte hatte sich für beide Versuchsreihen nicht ergeben. Es fand sich eine große Streuung der Meßwerte. Die Anwendung des Student - Testes oder ähnlicher Verfahren war daher nicht möglich. Es wurde ein parameterfreies Verfahren zur statistischen Auswertung gewählt. (Pers. Mitteilung P.D. Dr. Beckmann (6)). Dazu wurden die Enzymwerte E jeweils in fünf analoge Klassen eingeteilt. Damit war ein Vergleich dieser Werte untereinander und mit der Erythrozyten- und Leukozytenausscheidung möglich.

Klasseneinteilung:

I D H: Klasse I = bis 0,5 E
 Klasse II = von 0,5 E bis 1,5 E
 Klasse III = von 1,5 E bis 5,0 E
 Klasse IV = von 5,0 E bis 20 E
 Klasse V = über 20 E

M D H: Hier liegt die gleiche Klasseneinteilung
 wie bei der LDH vor.

G O T: Klasse I = bis 0,3 E
 Klasse II = von 0,3 E bis 1,0 E
 Klasse III = von 1,0 E bis 3,0 E
 Klasse IV = von 3,0 E bis 10,0 E
 Klasse V = über 10,0 E

G P T: Klasse I = bis 0,15 E
 Klasse II = von 0,15 E bis 1,0 E
 Klasse III = von 1,0 E bis 2,0 E
 Klasse IV = von 2,0 E bis 4,0 E
 Klasse V = über 4,0 E

A P: Klasse I = bis 0,4 E
 Klasse II = von 0,4 E bis 1,5 E
 Klasse III = von 1,5 E bis 3,0 E
 Klasse IV = von 3,0 E bis 15,0 E
 Klasse V = über 15,0 E

L A P: Klasse I = bis 0,3 E
 Klasse II = von 0,3 E bis 1,0 E
 Klasse III = von 1,0 E bis 3,0 E
 Klasse IV = von 3,0 E bis 10,0 E
 Klasse V = über 10,0 E

Kritik der Methode

Um eine vollständige Entfernung der im Urin befindlichen Zellen zu gewährleisten, wurden bei 12 Patienten Zellzählungen im Überstand des Zentrifugates durchgeführt. Zelluläre Anteile ließen sich dabei nicht mehr feststellen.

Als Maß für die Entfernung der Inhibitoren durch die Dialyse wurde in 10 Fällen die Harnstoffkonzentration im Urin vor und nach dem Dialyseverfahren bestimmt. Harnstoff war nach der letzten Dialyse nicht mehr nachweisbar. Im übrigen wiesen Klaus (30) sowie Jamada et al. (59) nach, daß durch die Dialyse keine Enzymaktivitätsverluste eintreten. Verschiedene Autoren (16, 17, 39, 40, 45, 52) sind der Meinung, daß die Gefriertrocknung die Struktur der Eiweißmoleküle nicht verändert. Bei dem hier gewählten Verfahren ist daher nur mit einem minimalen Aktivitätsverlust zu rechnen.

5. E r g e b n i s s e

Die Werte der im Urin ausgeschiedenen Enzymaktivitäten sind in Tabelle III und IV zusammengefaßt. Angegeben sind die Mittelwerte und ihre Streuungen.

5.1

Verteilung der Normalwerte

Auch bei nieren- und kreislaufgesunden Personen lassen sich Enzyme im Urin nachweisen. Wie die Abbildungen 1 - 6 zeigen, liegen die Werte aller sechs Enzyme in den ersten beiden Klassen. Falsch-positive, d.h. fälschlich pathologische Ergebnisse treten dabei in folgender Häufigkeit auf:

LDH	10,0 %
MDH	20,0 %
GOT	10,0 %
GPT	20,0 %
AP	25,0 %
LAP	20,0 %

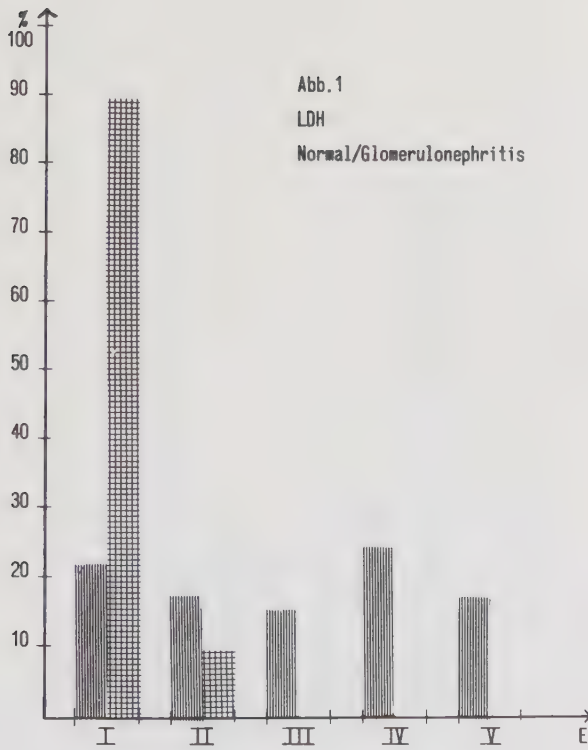


Abb. 1: Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100
 Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



Ergebnisse bei nierengesunden Kontrollpersonen



Ergebnisse bei Patienten mit Glomerulonephritis

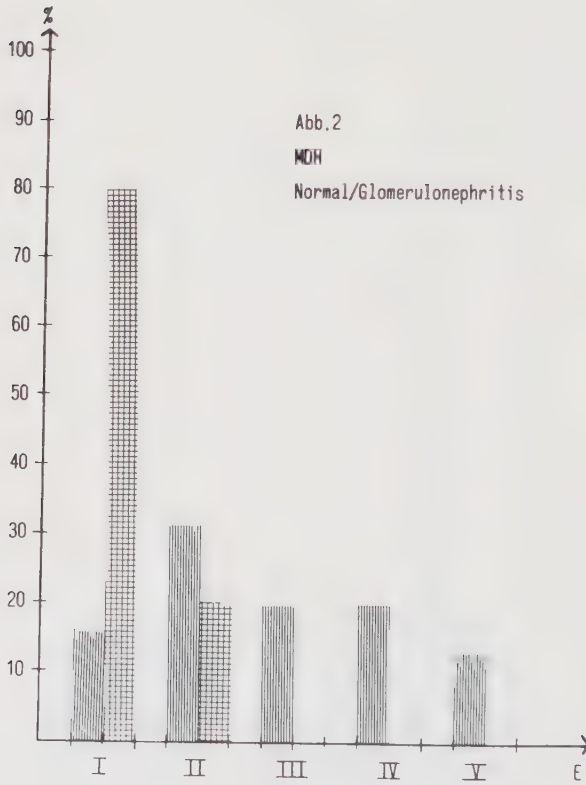


Abb. 2: Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100
Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



Ergebnisse bei nierengesunden
Kontrollpersonen



Ergebnisse bei Patienten mit
Glomerulonephritis

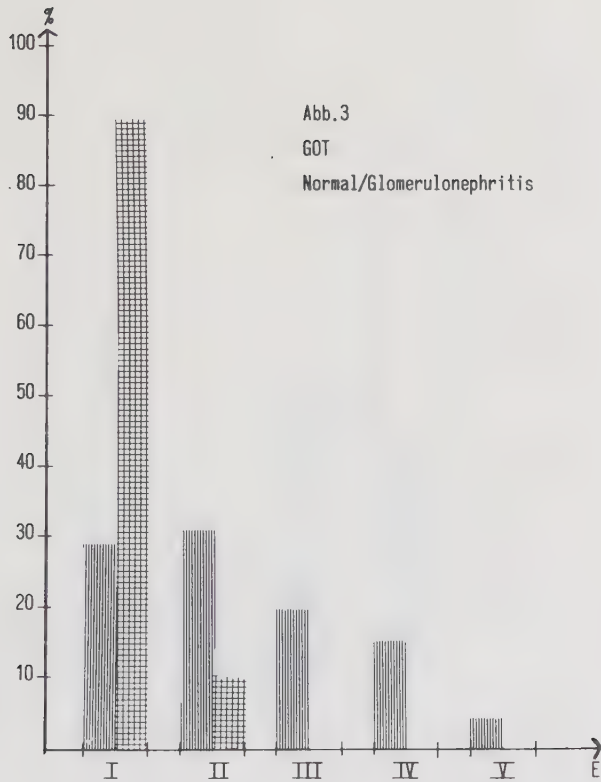


Abb. 3: Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100
Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



Ergebnisse bei nierengesunden Kontrollpersonen



Ergebnisse bei Patienten mit Glomerulonephritis

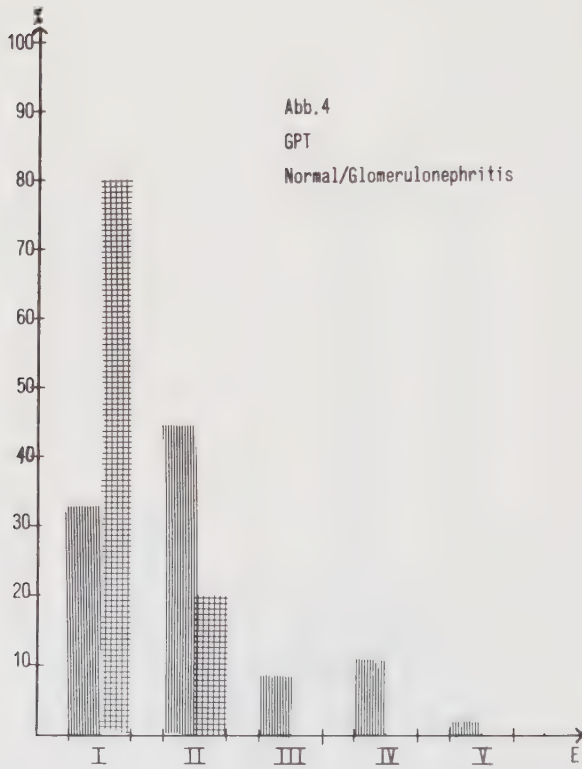


Abb. 4: Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



Ergebnisse bei nierengesunden Kontrollpersonen



Ergebnisse bei Patienten mit Glomerulonephritis

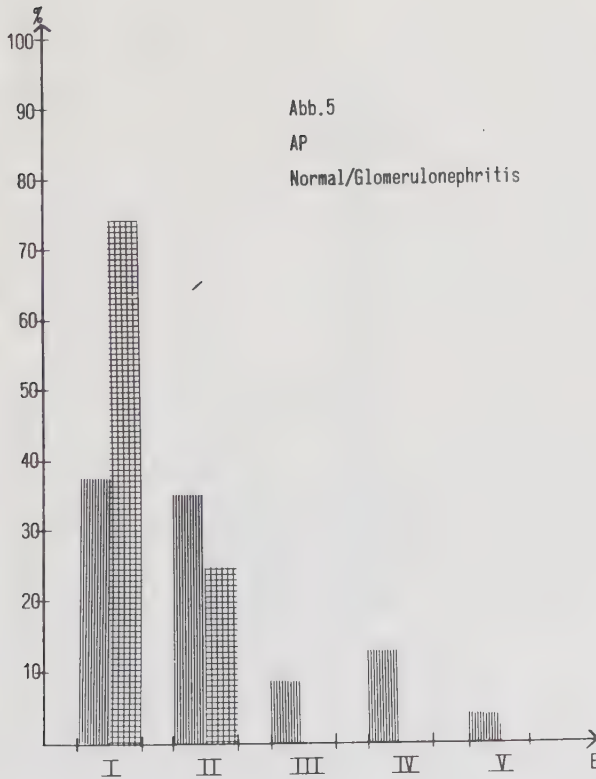


Abb. 5: Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



Ergebnisse bei nierengesunden Kontrollpersonen



Ergebnisse bei Patienten mit Glomerulonephritis

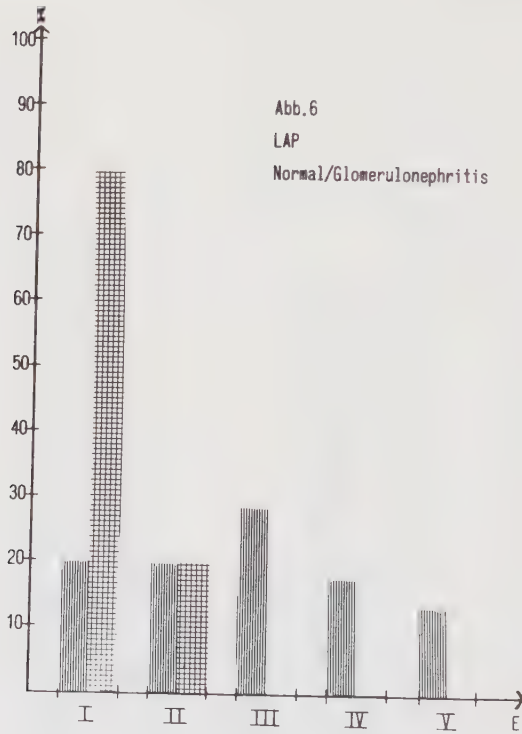


Abb. 6: Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100
Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



Ergebnisse bei nierengesunden Kontrollpersonen



Ergebnisse bei Patienten mit Glomerulonephritis

5.2 Urinenzyme bei Patienten mit Glomerulonephritis
Vergleich mit der Kontrollgruppe.

5.2.1 Lactat - Dehydrogenase = LDH
Die Ergebnisse der an Glomerulonephritis erkrankten Personen weisen, wie Abb. 1 zeigt, Maxima in der ersten und der vierten Klasse auf. Sie liegen signifikant höher ($p \leq 0,001$) als die Werte der Kontrollgruppe. Falsch negativ sind 24,4 %.

5.2.2 Malat-Dehydrogenase = MDH
Das Maximum der Aktivität liegt in der zweiten Klasse. Entsprechend Abb. 2 ergeben sich jedoch relativ hohe Werte auch in den übrigen Gruppen. Sie liegen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höher ($p \leq 0,001$).
Falsch negativ sind 31,1 %

5.2.3 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT
Bei breiter Verteilung in allen Klassen liegt das Maximum in der vierten Gruppe. Abb. 3 zeigt eine deutliche Aktivitätsvermehrung ($p \leq 0,001$) gegenüber der Kontrollgruppe.
Falsch negativ sind 28,9%.

5.2.4 Das Maximum der U-GPT-Werte ^{*}) liegt, wie Abb. 4 zeigt, in der zweiten Gruppe. Gegenüber der Kontrollgruppe ergibt sich eine signifikante Erhöhung ($p \leq 0,001$).
Falsch negativ sind 33,3 %.

5.2.5 Alkalische Phosphatase = A P
Abb. 5 zeigt ebenso wie in der Kontrollgruppe die höchste U-AP^{**}) Aktivität in den ersten beiden Klassen. Statistisch ergibt sich jedoch auch hier eine signifikante Erhöhung ($p \leq 0,001$) der Enzymaktivitäten im Urin bei Vorliegen einer Glomerulonephritis gegenüber den Kontrolluntersuchungen.
Falsch negativ sind 37,8 %.

5.2.6 Leucin-Amino-peptidase = L A P
Die U-LAP^{***}-Aktivität zeigt entsprechend Abb. 6 einen Gipfel in der dritten Klasse. Eine signifikante Erhöhung ($p \leq 0,001$) gegenüber der Kontrollgruppe läßt sich errechnen.
Falsch negativ sind 20,0 %.

5.2.7 Zusammenfassung
Die Enzymausscheidung im Urin ist für alle sechs Enzyme bei Vorliegen einer Glomerulonephritis signifikant höher als bei nieren- und kreislaufgesunden Personen. Dabei treten im Durchschnitt 17,6% falsch positive und 26,7% falsch negative Ergebnisse auf.

5.3 Enzymaktivität und Erythrozyten- bzw. Leukozyten-
ausscheidung

5.3.1 Enzymaktivitäten und Zellausscheidung im Urin
Nierengesunder.

Die quantitative Erfassung der Zellausscheidung in der Kontrollgruppe ergab in allen Fällen normale Werte. Allein die U - AP zeigt hier eine positive Korrelation zur Anzahl der Leukozyten im Urin. U-AP und U-GOT^{****}) zeigen außerdem eine gewisse Tendenz zur Korrelation mit der Erythrozytenausscheidung. Die übrigen Enzyme ergeben keinen faßbaren Zusammenhang zwischen Urinenzymaktivität und Erythrozyten- sowie Leukozytenausscheidung.

5.3.2 Enzymaktivität und Zellausscheidung im Urin bei
Glomerulonephritis.

In der Gruppe der an Glomerulonephritis erkrankten Patienten lassen sich positive Korrelationen zwischen Enzymaktivität und Zellausscheidung erkennen. Die U-LDH^{*****}) Aktivität zeigt Tendenz zur Korrelation mit dem Grad der Erythrozyturie. Sie korreliert außerdem signifikant mit der Leukozytenausscheidung ($p \leq 0,01$).

* = Urin-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

** = Urin-Alkalische Phosphatase

*** = Urin-Leucin-Amino-peptidase

**** = Urin-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

***** = Urin-Laktat-Dehydrogenase

Die U-MDH^{*}-Aktivität nimmt parallel mit dem Grad der Leukozyturie zu ($p \leq 0,001$). Sie zeigt jedoch keine Übereinstimmung mit der Anzahl der Erythrozyten im Urin. Für U-GOT (U-GOT zur Leukozyturie $p \leq 0,05$), U-AP (U-AP zur Leukozyturie $p \leq 0,01$) und U-LAP (U-LAP zur Leukozyturie $p \leq 0,05$) kann ein gleiches Verhalten festgestellt werden. Die U-GPT stimmt sowohl mit der Leukozyten- als auch der Erythrozytenausscheidung im Urin signifikant überein.

5.3.3

Zusammenfassung

Damit weisen bei den an einer Glomerulonephritis erkrankten Patienten alle untersuchten Enzyme eine gesicherte Korrelation mit dem Grad der Leukozyturie auf. Ein solches Verhalten ist bei der nieren-gesunden Kontrollgruppe nicht festzustellen.

5.4

Unterschiede bei verschiedenen Verlaufsformen der Glomerulonephritis

40 Patienten mit Glomerulonephritis wurden, differenziert nach der Verlaufsform, in drei Gruppen (akut, subakut-subchronisch, chronisch) eingeteilt. Zwischen diesen drei Gruppen zeigten U-LDH, U-MDH, U-GOT, U-GPT und U-AP keine Unterschiede. Lediglich die Aktivität der U-LAP liegt bei chronischer Glomerulonephritis deutlich höher ($p \leq 0,01$), als

* = Urin-Malat-Dehydrogenase

bei der subakut-subchronischen Verlaufsform. Für das gleiche Enzym findet sich eine Tendenz zur Signifikanz ($p \leq 0,05$) zwischen der akuten und der chronischen Verlaufsform.

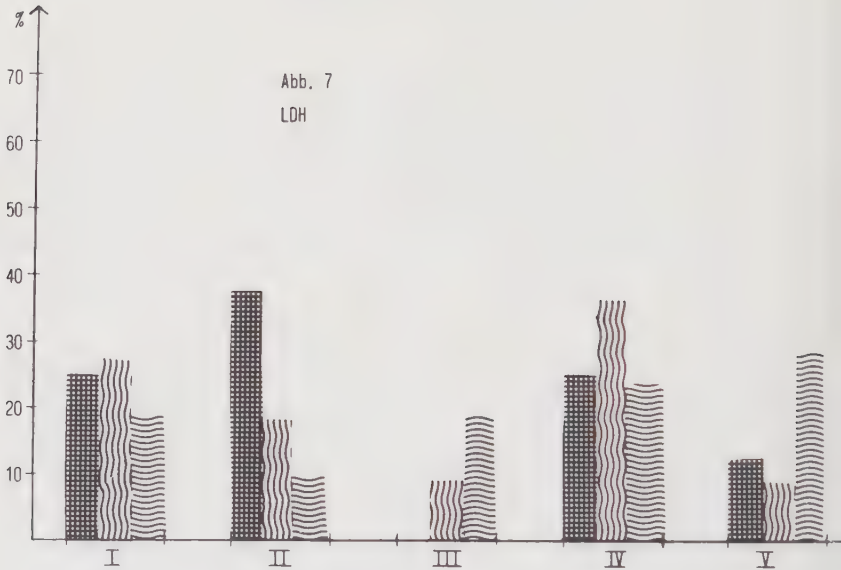


Abb. 7: Aufgetragen sind die LDH-Aktivitäten im Urin bei Patienten mit Glomerulonephritis, nach Verlaufsdiagnosen aufgeschlüsselt und auf jeweils 100 Fälle bezogen.

Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



akute Glomerulonephritis



subakut-subchronisch verlaufende Glomerulonephritis



chronisch verlaufende Glomerulonephritis

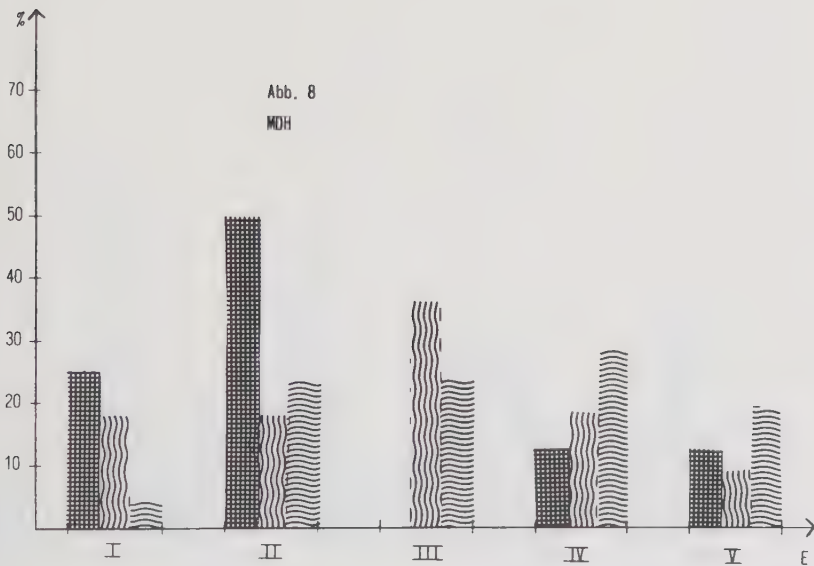


Abb. 8: Aufgetragen sind die MDH-Aktivitäten im Urin bei Patienten mit Glomerulonephritis, nach Verlaufsdiagnosen aufgeschlüsselt und auf jeweils 100 Fälle bezogen.

Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



akute Glomerulonephritis



subakut-subchronisch verlaufende Glomerulonephritis



chronisch verlaufende Glomerulonephritis

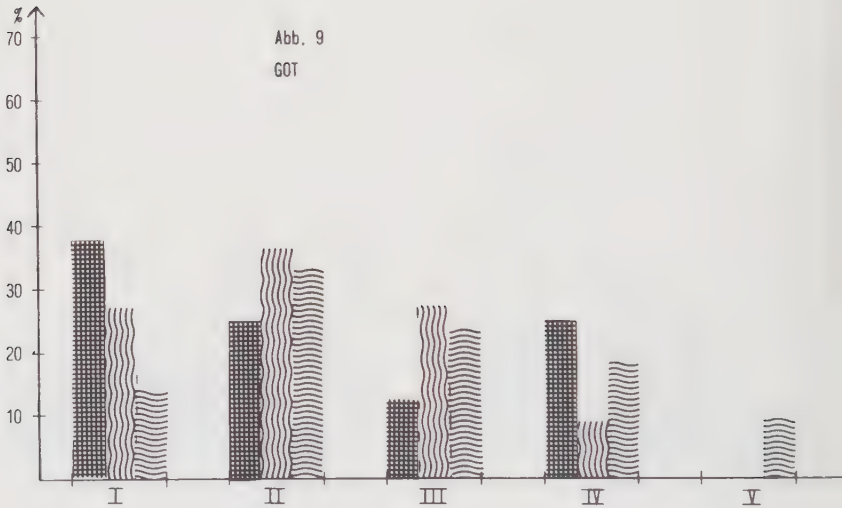


Abb. 9: Aufgetragen sind die GOT-Aktivitäten im Urin bei Patienten mit Glomerulonephritis, nach Verlaufsdiagnosen aufgeschlüsselt und auf jeweils 100 Fälle bezogen.

Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



akute Glomerulonephritis



subakut-subchronisch verlaufende Glomerulonephritis



chronisch verlaufende Glomerulonephritis

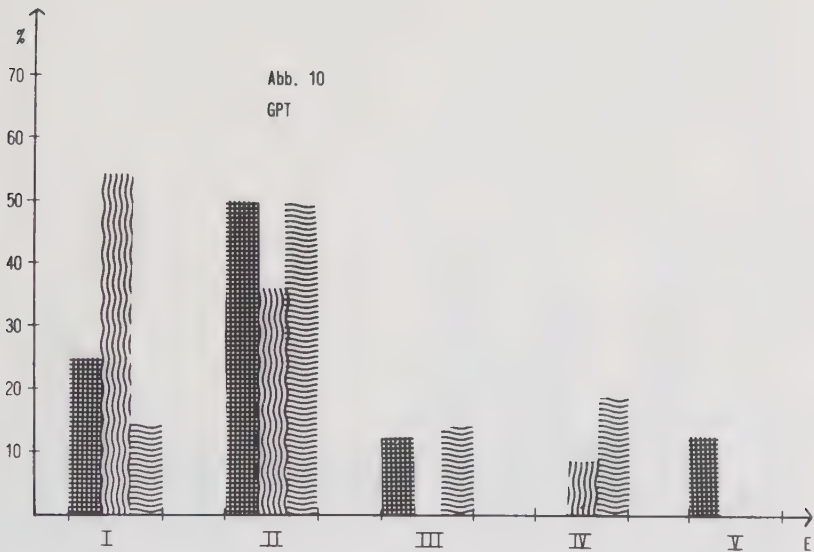


Abb. 10: Aufgetragen sind die GPT-Aktivitäten im Urin bei Patienten mit Glomerulonephritis, nach Verlaufsdiagnosen aufgeschlüsselt und auf jeweils 100 Fälle bezogen.

Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



akute Glomerulonephritis



subakut-subchronisch verlaufende
Glomerulonephritis



chronisch verlaufende Glomerulonephritis

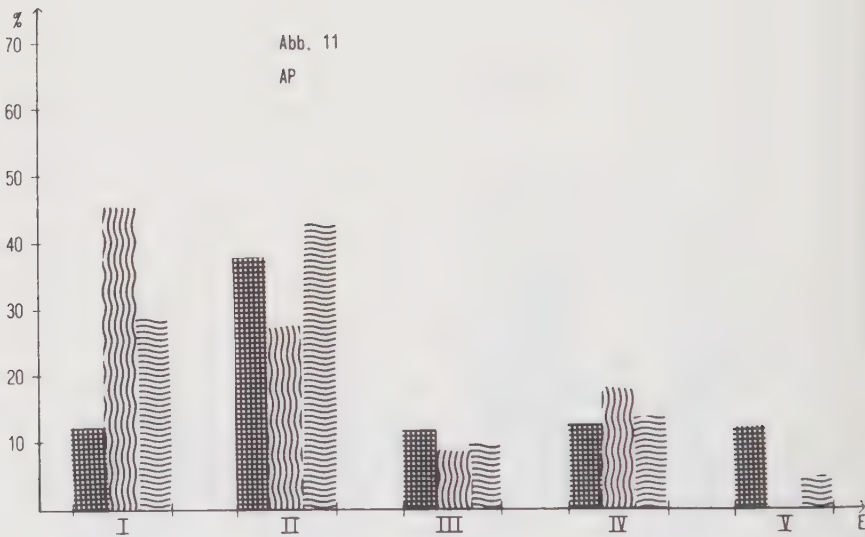


Abb. 11: Aufgetragen sind die AP-Aktivitäten im Urin bei Patienten mit Glomerulonephritis, nach Verlaufsdiagnosen aufgeschlüsselt und auf jeweils 100 Fälle bezogen.

Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



akute Glomerulonephritis



subakut-subchronisch verlaufende Glomerulonephritis



chronisch verlaufende Glomerulonephritis

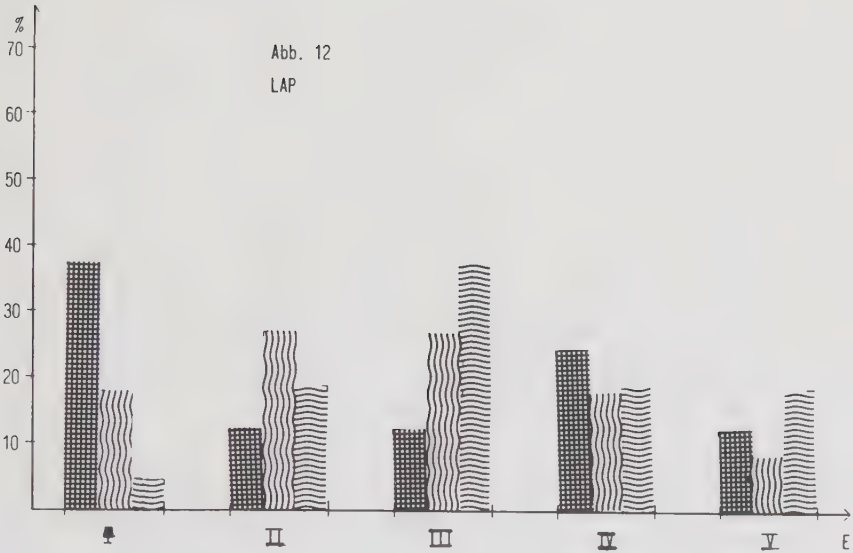


Abb. 12: Aufgetragen sind die LAP-Aktivitäten im Urin bei Patienten mit Glomerulonephritis, nach Verlaufsdiagnosen aufgeschlüsselt und auf jeweils 100 Fälle bezogen.

Ordinate: Anzahl der Fälle bezogen auf 100

Abszisse: Enzymaktivitäten E in 5 Klassen eingeteilt



akute Glomerulonephritis



subakut-subchronisch verlaufende Glomerulonephritis



chronisch verlaufende Glomerulonephritis

5.5 Urinenzymaktivitäten bei Glomerulonephritis und Pyelonephritis

Von V. Wizemann (58) wurden die gleichen Enzyme nach der gleichen Methodik im Urin von Patienten mit Pyelonephritis gemessen. Keine Unterschiede zwischen Glomerulonephritis und Pyelonephritis zeigen U-MDH, U-GOT und U-GPT. Die Enzymwerte für U-LDH und U-LAP liegen demgegenüber bei Glomerulonephritis signifikant höher (U-LDH: $p \leq 0,05$; U-LAP: $p \leq 0,01$) als bei Pyelonephritis. Die U-AP-Aktivität ist jedoch bei Glomerulonephritis wesentlich niedriger ($p \leq 0,01$).

6. Diskussion

Die Enzymaktivitäten im Nierengewebe wurden von mehreren Autoren bei verschiedenen Parenchymschädigungen histochemisch untersucht. Truss und Hort (54) verglichen die licht- und elektronenmikroskopisch dargestellten histologischen Veränderungen mit Änderungen der Enzymaktivität. Nach hämorrhagischem Schock fanden sie in der Niere bei ausgeprägter Schädigung der Mitochondrien eine Abnahme der Zellatmungsfermente sowie der Enzyme der oxydativen Phosphorylierung.

Bei Hydronephrosen und Verbrennungen kam es zur Zerstörung des Bürstensaums im proximalen Tubulus.

Histochemisch ließ sich dementsprechend eine Abnahme der AP-Aktivität nachweisen. Hydronephrotische Nieren zeigten nur mehr einen spärlichen Mitochondrienbesatz bei Verminderung sämtlicher Enzyme.

Nach starker ischämischer Tubuluszerstörung fielen AP- und GOT-Aktivität im Nierengewebe erheblich, LDH- und Aldolase-Aktivität nur wäßiggradig ab. Ein ähnliches Verhalten der AP konnten auch Pollak et al. (44) sowie Holmgard (26) nachweisen. Die AP zeigte bei allen Nierenerkrankungen, einschließlich der Glomerulonephritis histochemisch niedrige Aktivität. Die LDH war dagegen weniger stark vermindert (44, 54).

Bei Lupus erythematodes visceralis mit Nierenbeteiligung fanden sich sogar erhöhte LDH-Aktivitäten in gesunden Nephronabschnitten. Herabgesetzte Aktivität von LDH und AP im proximalen und distalen Tubulus fand sich beim Fanconi-Syndrom des Erwachsenen.

Holmgard (26) konnte eine reduzierte Aktivität der AP sowie GOT und GPT in Rinde und äußerer Medulla bei Masugi-Nephritis nachweisen. Nach seiner Ansicht fällt bei allen Nierenerkrankungen die AP-Aktivität histochemisch mehr als die der beiden Transaminasen ab.

Von den oben erwähnten Enzymen konnte nur die LDH im Serum bei 2/3 aller Nierenkranken vermehrt nachgewiesen werden (57).

Das vermehrte Auftreten der Amylase im Serum bei akutem Nierenversagen ist, da dieses Enzym über die Niere ausgeschieden wird (33), als Störung der Eliminationsfunktion der Niere aufzufassen. Der Aktivitätsverlust im Nierenparenchym und der fehlende Anstieg im Serum sprechen für eine Ausscheidung von GOT, GPT und AP im Urin.

Dies gilt offensichtlich auch für Nierengesunde.

Im Gegensatz zu Klaus (30) konnten wir auch die MDH im Urin Nierengesunder nachweisen. Im Urin der an Glomerulonephritis erkrankten Patienten fand sich die Aktivität der untersuchten 6 Enzyme gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die größte Differenz wiesen LDH ($p \leq 0,001$), MDH ($p \leq 0,001$), GOT ($p \leq 0,001$), GPT ($p \leq 0,001$) und LAP ($p \leq 0,001$) auf. Die AP war weniger stark erhöht ($p \leq 0,01$). Letzteres steht im Widerspruch zu den oben angegebenen histochemischen Befunden Holmgard's (26).

Laktat-Dehydrogenase = LDH

In Übereinstimmung mit Literaturangaben (1, 43, 44, 49, 55, 56, 57) konnte für alle Verlaufsformen der Glomerulonephritis erhöhte LDH-Aktivität im Urin gefunden werden. Warren et al. (55) beschrieben in diesem Zusammenhang einen Rückgang der LDH-Ausscheidung bei Abklingen der Krankheitserscheinungen. Dies war bei Übergang in das chronische Stadium nicht zu beobachten. Dementsprechend fand sich auch in der vorliegenden Arbeit hohe

Urinaktivität bei chronischer Glomerulonephritis. Pojer et al. (43) beschrieben hohe U-LDH-Werte bei nephrotischem Syndrom sowie akuter und subakuter Glomerulonephritis. Daneben fanden sie bei chronischen Nierenerkrankungen ohne Funktionseinschränkung eine niedrigere U-LDH-Aktivität als bei chronischen Nierenerkrankungen mit Funktionsverlust. Der letztgenannte Befund konnte zumindest bei Vorliegen einer Glomerulonephritis nicht bestätigt werden. Zwischen den verschiedenen Verlaufsformen der Glomerulonephritis konnte in unserem Krankengut eine statistisch gesicherte Differenz nicht gefunden werden.

Malat-Dehydrogenase = MDH

Nach bisher zur Urinausscheidung der MDH vorliegenden Untersuchungen (30) konnte eine gewisse Parallelität zur LDH vermutet werden. Dies ließ sich bestätigen. Alle Formen der Glomerulonephritis zeigten deutlich erhöhte MDH-Werte im Urin. Ein statistisch faßbarer Unterschied zwischen den einzelnen Verlaufsformen war nicht zu erkennen.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = GOT und

Glutamat-Pyruvat-Transaminase = GPT

West und Zimmermann (57) sowie Holmgard (26) fanden nur geringgradige Erhöhungen von GOT und GPT im Urin. Auch in der vorliegenden Untersuchung waren

die Werte deutlich niedriger als die der übrigen Enzyme. Es bestand jedoch ebenfalls eine erhebliche Vermehrung der Urinausscheidung beider Enzyme bei Glomerulonephritis gegenüber Kontrollen. Dies stimmt mit den histochemischen Befunden (26, 44, 54) überein. Die verschiedenen Verlaufsformen ließen keine Unterschiede erkennen.

Alkalische Phosphatase = AP

Eine Erhöhung der AP-Ausscheidung im Urin wurde bei akutem Nierenversagen (13), membranöser Glomerulonephritis, Lupus erythematodes mit Nierenbeteiligung (1), akuter Glomerulonephritis (10, 56) und nephrotischem Syndrom beschrieben. Bei Glomerulonephritis konnte die vermehrte Ausscheidung in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Dies entspricht den oben angegebenen histochemischen Befunden von Pollak et al. (44) sowie Holmgard (26). Entsprechend dem Verhalten der U-LAP fanden Wacker et al. (56), Amador et al. (1, 2) sowie Bergmann und Truss (10) eine normale U-AP-Aktivität bei chronischer Glomerulonephritis. Im Gegensatz zu diesen Befunden wiesen in der vorliegenden Untersuchung alle Formen der Glomerulonephritis erhöhte U-AP-Werte auf.

Leucin-Aminopeptidase = LAP

Raab (46) konnte bei chemischer Tubulusschädigung eine Steigerung der im Urin ausgeschiedenen LAP-Aktivität feststellen.

Auch die akute und subakute Glomerulonephritis gingen nach den von Raab (46) beschriebenen Beobachtungen sowie anderen Autoren (3, 9, 10) mit einer vermehrten Ausscheidung von LAP im Harn einher.

Unsere eigenen Ergebnisse stimmen hiermit überein. Lutzeyer (33) sowie Bergmann und Truss (10) fanden eine sehr niedrige bis normale Urinausscheidung von LAP bei chronischer Glomerulonephritis. Dies steht im Widerspruch zu verschiedenen Literaturangaben (3, 9) und eigenen Befunden. Bei chronischer Glomerulonephritis fand sich eine teilweise erheblich erhöhte U-LAP-Aktivität.

Die Urinaktivität der sechs Enzyme LDH, MDH, GOT, GPT, AP und LAP konnte somit bei Patienten mit Glomerulonephritis im Urin vermehrt nachgewiesen werden. Dieses Verfahren erscheint dementsprechend als zusätzliche Untersuchungsmethode zur Differentialdiagnose chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere der Glomerulonephritis, geeignet.

Der Ausschluß einer Glomerulonephritis im Einzelfall erscheint infolge der großen Streuung sämtlicher Werte ebenso wenig möglich wie bisher mit anderen Untersuchungsmethoden, wenn man die Nie-

renbiopsie unberücksichtigt läßt. Immerhin finden sich durchschnittlich 26,7% falsch negative Ergebnisse. Zur Differenzierung der verschiedenen Verlaufsformen der Glomerulonephritis ist dieses Verfahren ebenfalls nicht geeignet.

Die bei Pyelonephritis gefundene Aktivität der LDH, AP und LAP im Harn (58) unterscheidet sich signifikant von der bei Patienten mit Glomerulonephritis. Im Einzelfall wird eine gültige Aussage über die Art der Erkrankung durch die große Streuung der Meßwerte jedoch nicht möglich sein.

In der Kontrollgruppe zeigt allein die U-AP eine Übereinstimmung mit der Leukocytenausscheidung. Die Aktivität der übrigen fünf Enzyme im Harn wird durch die zellulären Urinbestandteile nicht beeinflusst. Dieser Befund bedurfte der Sicherung durch quantitative Erfassung der Zellausscheidung im Urin und ihrer Korrelation zu den gemessenen Enzymen.

Die fehlende Übereinstimmung zwischen Enzym- und Leukozytenausscheidung im Urin der Kontrollgruppe entspricht den Befunden verschiedener Autoren (15, 20, 30, 43, 51, 56) sowie den von Wizemann (58) bei Pyelonephritis gefundenen Urinenzymwerten. Arbeiten, in denen eine gegenteilige Auffassung vertreten wird (8, 19, 49), konnten somit nicht bestätigt werden. Die bei der Kontrollgruppe ge-

wessenen Urinaktivitäten der LDH, MDH, GOT, GPT und LAP stammen somit offensichtlich aus der Niere selbst und nicht aus den zellulären Bestandteilen des Harns.

Die bei Patienten mit Glomerulonephritis gemessenen Urinaktivitäten der LDH, MDH, GOT, GPT, AP und LAP zeigen dagegen positive Korrelation zur Leukozytenausscheidung. Daneben weist die U-GPT eine gesicherte Korrelation zur Erythrozytenausscheidung auf.

Da U-GOT und U-GPT mit der Leukozytenausscheidung korrelieren, GOT und GPT jedoch in Leukozyten nicht oder nur in extrem niedrigen Konzentrationen enthalten sind (5, 7, 31, 37), ist anzunehmen, daß die Urinausscheidung dieser beiden Enzyme einerseits und die Leukozytenausscheidung andererseits jeweils vom Ausmaß der Zellschädigung in der Niere abhängen. Indirekt korrelieren dann U-GOT, U-GPT und der Grad der Leukozyturie miteinander. U-GOT und U-GPT bei Glomerulonephritis stammen somit aus der Niere.

Da U-LDH, U-MDH und U-LAP in der Kontrollgruppe keine Korrelation zum Grad der Leukozyturie aufweisen, bei Glomerulonephritis jedoch signifikant mit diesem übereinstimmen, zeigen sie gegenüber der Leukozytenausscheidung ein der U-GOT und U-GPT entsprechendes Verhalten. Das für diese beiden Enzyme oben angegebene Verhalten kann daher auch für sie angenommen werden.

U-AP dagegen weist sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei Glomerulonephritis eine Korrelation mit der Leukozytenausscheidung auf.

Im Gegensatz zu verschiedenen Untersuchungen (1, 2, 20, 56) scheint damit neben der Herkunft aus den Nieren ein quantitativ nicht erfaßbarer Anteil der U-AP aus den im Harn befindlichen Leukozyten zu stammen.

7. Zusammenfassung

1. Im Urin Nierengesunder ließen sich LDH, MDH, GOT, GPT, AP und LAP nachweisen.
2. Bei Glomerulonephritis lagen die Urinaktivitäten dieser Enzyme deutlich höher. Es erscheint möglich, damit Nierenkranke von Nierengesunden abzugrenzen. Infolge der großen Streuung muß die Enzymbestimmung im Harn als zusätzliches diagnostisches Verfahren bezeichnet werden, welches im Einzelfall jedoch zur Differentialdiagnose nicht geeignet ist.
3. Die Bestimmung von LDH, AP und LAP im Urin erbrachte signifikante Unterschiede zwischen Glomerulonephritis und Pyelonephritis, die jedoch für den Einzelfall infolge großer Streuung kaum differentialdiagnostische Verbindlichkeit besitzen.
4. Die U-AP zeigte bei Glomerulonephritis und in

der nierengesunden Kontrollgruppe eine Abhängigkeit von der im Harn ausgeschiedenen Leukozytenzahl. Neben der Herkunft aus den Nieren scheint somit ein quantitativ nicht definierbarer Anteil aus den Leukozyten im Urin zu stammen.

5. Die übrigen untersuchten Enzyme korrelierten in der Kontrollgruppe nicht mit der Erythrozyten- und Leukozytenausscheidung. Bei Glomerulonephritis zeigte sich eine Korrelation mit der Zahl der Leukozyten im Urin.

Leukozyten enthalten jedoch kaum nachweisbare Transaminaseaktivitäten. Es muß daher angenommen werden, daß die Aktivität der GOT und GPT im Urin und der Grad der Leukozyturie jeweils ein Maß für die Schwere der Zellschädigung in der Niere darstellen. Das gleiche Verhalten wie GOT und GPT zeigten LDH, MDH und LAP.

Tabelle I	Glomerulum	prox. Tubulus	dist. Tubulus
C A		+	+ + +
A P	+ -	+ + +	+
G O T	±	+ +	+ +
G P T	±	+ +	+ +
G D H	±	+ +	+ +
M D H		+ +	+ +
L D H	+	+ +	+ +

Tabelle I: Enzymverteilung in der Niere

Entnommen: Nephrology, Volume I

by Jean Hamburger et al.

W.B. Saunders Company 1968, 39.

Abkürzungen: C A = Carbonic-Dehydrogenase
A P = Alkalische Phosphatase
G O T = Glutamat-Oxalat-Transaminase
G P T = Glutamat-Pyruvat-Transaminase
G D H = Glutamat-Dehydrogenase
M D H = Malat-Dehydrogenase
L D H = Lactat-Dehydrogenase

Tabelle II	Succino- dehydro- genase	unspez. Esterase	β- Glucoronid- ase	Alkalische Phosphat- ase	Saure Phosphat- ase	ATP-ase	Cholin- esterase	Leucin- amino- peptidase
Glomerulum	+	++	—	—	+++	—	++	++
gewundenes Hauptstück	+++	++	++	+++	++	—	—	+++
gestrecktes Hauptstück	++	++	++	+++	++	—	—	+++
Henle'sche Schleife dünner Schenkel	++	++	++	+++	+++	—	—	+++ *
Henle'sche Schleife dicker Schenkel	+++	+++	++	—	++	—	—	+++ *
Schaltstück	++++	++	++	—	++	—	—	+++
Sammelrohr	+ —	+ —	++	—	++	—	—	+++ *

* = ausschließlich in der Rinde

Tabelle II: Enzymverteilung in der Niere

Abbildung nach Coupland 1962

Entnommen: Spezielle pathologische Anatomie
Doerr-Uehlinger, herausgegeben
von Zollinger
Band 3, 1966, 13.

Tabelle III: Ergebnisse nierengesunder Patienten

Nr.	Al- ter	Ge- schl.	Zellausscheidung i. Urin/Minute Erythro- zyten	Leuko- zyten	IDH	MDH	GOT	GPT	AP	IAP
1	54	w	1580	2528	0,433	0,257	0,189	0,037	0,050	0,332
2	23	m	2060	1968	0,265	0,970	0,315	0,126	0,083	0,236
3	19	w	177	236	0,445	0,197	0,075	0,007	0,006	0,041
4	40	w	953	381	0,107	0,000	0,139	0,038	0,261	0,267
5	17	m	1860	1488	0,000	0,190	0,112	0,020	0,016	0,156
6	32	m	611	1629	0,102	0,725	0,277	0,141	0,087	0,764
7	22	w	2044	2123	0,196	0,402	0,321	0,249	0,000	0,178
8	29	m	537	536	0,192	0,601	0,479	0,159	0,263	0,600
9	20	m	247	495	0,440	0,142	0,138	0,068	0,120	0,189
10	49	m	299	1199	0,054	0,226	0,129	0,043	0,358	0,076
11	35	m	2017	403	0,178	0,000	0,084	0,042	0,071	0,118
12	43	m	776	776	0,399	0,068	0,125	0,000	0,640	0,142
13	70	w	1111	740	0,870	0,713	0,403	0,162	0,219	0,264
14	42	m	1416	472	0,457	0,353	0,053	0,053	0,431	0,043
15	42	m	174	2006	0,109	0,112	0,051	0,115	0,377	0,164
16	34	m	821	410	0,613	0,433	0,343	0,345	0,146	0,357
17	30	w	333	1000	0,279	0,432	0,033	0,033	1,667	0,142
18	16	m	147	147	0,029	0,060	0,028	0,007	0,000	0,095
19	12	m	277	277	0,446	0,348	0,185	0,291	0,340	0,206
20	33	w	212	212	0,093	0,384	0,066	0,022	0,004	0,061
Maximalwerte					0,870	0,970	0,479	0,343	1,667	0,764
Mittelwerte					0,286	0,330	0,177	0,096	0,288	0,214
Standardabweichung					0,220	0,256	0,130	0,097	0,375	0,187

Tabelle IV: Ergebnisse der Patienten mit Glomerulonephritis

Nr.	Al- ter	Ge- schl.	Ver- laufs- form *	Di- ag- no- se **	Zellausscheidung i. Urin/Minute Ery- thro- zyten	LDH	MDH	GOT	GPT	AP	LAP	os- mol
1	62	m	1	S	661788	14760	9,987	6,328	3,244	1,379	7,275	673
2	23	m	1	B	2635	3623	0,153	0,397	0,018	0,054	0,004	352
3	32	w	1	K	74268	1944	0,080	0,294	0,057	0,067	0,000	546
4	20	w	1	K	367195	89143	8,421	1,230	0,847	0,847	1,061	744
5	18	m	1	K	15235	4859	0,585	1,098	0,212	0,187	0,807	1044
6	40	m	1	B	22960	9184	0,530	0,547	1,633	0,565	2,340	810
7	62	m	1	S	242756	12661	33,926	28,847	3,455	5,575	19,598	509
8	29	m	1	B	48349	6709	0,651	1,436	0,740	0,348	0,548	754
9	34	w	1	K	16249	3953	0,253	0,261	0,178	0,148	0,024	1120
10	29	m	2	B	1413925	11293	9,060	4,598	2,626	3,696	0,610	312
11	15	w	2	K	59833	2000	0,307	0,304	0,074	0,096	0,539	829
12	23	m	2	K	1954	888	0,111	0,233	0,118	0,051	0,067	561
13	24	m	2	B	72414	7152	0,330	1,210	0,352	0,076	0,000	571
14	23	m	2	B	74252	3085	0,854	0,662	1,055	0,028	0,047	640
15	63	w	2	K	43583	19500	10,670	3,265	2,668	0,358	9,354	710
16	33	w	2	K	28044	343908	1,942	13,944	0,000	0,000	4,827	733
17	16	w	2	B	1696	969	0,936	1,916	0,383	0,055	0,132	753
18	33	w	2	K	42555	18644	5,654	5,317	0,485	0,233	0,445	845
19	21	w	2	K	3450000	55000	90,148	103,890	7,088	0,707	1,422	180
20	14	m	2	K	7189	3766	5,866	4,299	0,702	0,183	0,360	580
21	58	m	3	S	311116	442356	2,668	2,285	0,520	1,253	0,334	334
22	30	m	3	X	29360	88084	166,619	85,928	10,725	2,242	10,160	160
23	38	m	3	K	60152	30076	15,759	8,603	1,303	0,289	8,481	242
24	31	m	3	S	72471	8052	14,989	12,317	1,350	1,931	8,878	325
25	60	m	3	S	5952	1240	32,641	92,847	7,193	2,326	28,397	175
26	28	m	3	K	3865	1207	0,345	1,405	2,065	0,953	0,851	510
27	54	w	3	K	44667	93979	1,478	3,168	0,764	0,418	0,056	521
28	36	m	3	K	590118	10832	31,681	28,050	7,701	2,121	0,355	436
29	40	m	3	K	7350	450	0,489	0,332	0,198	0,042	0,097	1107
30	66	m	3	K	333451	29807	49,134	64,756	4,321	0,586	1,243	317
31	18	w	3	K	31500	12000	1,835	0,803	0,742	0,237	0,997	1039
32	48	w	3	K	9000	36680	1,655	1,045	0,327	0,238	0,646	430
33	22	m	3	S	11580	5918	26,909	12,262	2,307	1,090	1,104	311
34	34	w	3	S	168004	7695	0,473	1,114	0,253	0,126	0,151	271
35	26	m	3	K	6545	3740	13,057	11,184	14,311	2,056	2,597	127
36	19	m	3	K	1110	925	0,245	0,896	0,291	0,144	0,521	955
37	33	m	3	K	434270	29549	6,661	16,219	0,891	0,334	1,676	294
38	48	m	3	K	169132	9640	13,524	4,595	0,531	0,531	0,000	220
39	53	m	3	K	1822	2	3,455	3,432	0,405	0,187	0,769	272
40	29	w	3	K	4681	3831	22,865	18,833	4,719	0,861	0,576	172
41	33	m	3	K	2469	1844	1,567	0,532	0,919	0,000	0,116	858
42	45	m	3	K	6008	888	2,222	1,219	0,139	0,173	0,201	754
43	53	w	3	K	1426	407	0,752	1,032	0,265	0,176	0,284	708
44	14	w	3	K	777	2252	0,117	0,181	0,089	0,069	0,163	390
45	51	m	3	S	19159	6385	1,105	1,675	1,774	0,543	0,101	992
Maximalwerte:.....						166,619	103,890	14,311	5,575	28,397	191,466	
Mittelwerte:.....						13,326	12,326	2,001	0,745	2,696	9,558	
Standardabweichung:						28,406	24,619	2,998	1,079	5,401	29,462	

* Verlaufsform: = 1 akute Glomerulonephritis
 2 subakut-subchronische Glomerulonephritis
 3 chronische Glomerulonephritis

** Diagnose: = K klinisch
 B bioptisch
 S durch Sektion bestätigt

Literaturverzeichnis

- 1) Amador, E.; Dorfman, L.E.; Wacker, W.E.:
Ann. Int. Med. 62, 31 (1965)
- 2) Amador, E.; Zimmermann, T.S.; Wacker, W.E.:
JAMA 185, 953 (1963)
- 3) Amelung, D.; Horn, H.D.; Schröder, E.:
Klin. Wschr. 36, 963 (1958)
- 4) Bayliss, L.E.; Kerridge, P.M.; Russel, D.S.:
J. Physiol. 77, 386 (1933)
- 5) Beck, W.S.; Valentine, N.W.:
Cancer Res. 13, 309 (1963)
- 6) Beckmann, Priv. Doz. Dr., Psychosomatische Univ.-Klinik
Giessen, Persönliche Mitteilung
- 7) Belfiore, F.: Boll. Soc. ital. biol. sper. 39, 709 (1963)
- 8) Bergmann, H.; Estrich, S.; Scheler, F.; Schmidt, L.:
Ärztl. Lab. 9, 255 (1963)
- 9) Bergmann, H.; Scheler, F.:
Klin. Wschr. 42, 275 (1964)
- 10) Bergmann, H.; Truss, F.: Med. Welt 34, 1760 (1964)
- 11) Bonting, S.L.; V.E. Pollak; R.C. Muercke; R.M. Kark:
Science 127, 1324 (1958)
- 12) Böttiger, L.E.; S. Lindstedt; T. von Schreeb:
Acta chir. Scand. 132, 356 (1966)
- 13) Butterworth, P.J.; A.W. Moss; E. Pitkanen; A. Pringle:
Clin. chim. Acta 11, 212 (1965)
- 14) Crockson, R.A.: Lancet 1, 140 (1961)
- 15) Dorfman, L.E.; E. Amador; W.E. Wacker:
JAMA 184, 123 (1963)
- 16) Doyle, E.L.; Liebelt:
J. Histochem. Cytochem. 3, 50 (1955)
- 17) Doyle, E.L.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 69, 43 (1948)
- 18) Dubach, U.C.: Klin. Wschr. 41, 157 (1963)

- 19) Dubach, U.C.: *Helvetica medica acta* 2, 139 (1966)
- 20) Dubach, U.C.; Padlina, G.:
Klin. Wschr. 44, 180 (1966)
- 21) Dubach, U.C.; L. Recant:
J. clin. Invest. 39, 1364 (1960)
- 22) Dunn, K.; J. Martins; K.R. Reissmann:
J. lab. clin. med. 51, 259 (1958)
- 23) Golisch, G.: *Klin. Wschr.* 38, 385 (1960)
- 24) Gomorri, G.: *Proc. soc. exp. biol. med.* 85, 570, (1954)
- 25) Hohenegger, H.; E. Kaiser:
Klin. Wschr. 45, 1252 (1967)
- 26) Holmgard, A.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 14, 10, (1962)
- 27) Høysu, V.K.; S. Ruponen; S. Talanti:
Experientia XVII/6, 271 (1961)
- 28) Jösch, W.; U.C. Dubach:
Clin. Chim. Acta 15, 325 (1966)
- 29) Klaus, D.: *Ärztliche Forschung* 15, 548 (1958)
- 30) Klaus, D.: *Klin. Wschr.* 36, 207 (1958)
- 31) Koj, A.; J.M. Zgliczynski; J. Frendo:
Clin. Chim. Acta 5, 339 (1960)
- 32) Krecke, H.J.; G. Schütterle:
Deutsh. Arch. klin. Med. 207, 118, (1961)
- 33) Lymberopoulos, S.; W. Lutzeyer:
Der Urologe 4, 181 (1966)
- 34) Macalalag, E.V.; G.R. Prout, Jr.:
J. of Urology 92, 416 (1964)
- 35) McCann, W.P.: *Am. J. Physiol.* 185, 372 (1956)
- 36) Mason, E.E.; F. Chernigoy; B. Chuminsky:
JAMA 178, 1088 (1961)
- 37) Nassari, N.; C. Guardamagna; L. Tenconi:
G. Gerontol. 8, 155 (1960)
- 38) Nachlas, H.; B. Lonis; D. Rosenblatt; A. Seligmann:
J. biophys. biochem. cyt. 7, 261 (1961)
- 39) Neumann, K.: *Grundriß der Gefriertrocknung* 2. Auflage
Verlag Musterschmidt, Göttingen 1955

- 40) Neumann, K.: Vakuuum-Technik 3, 24 (1955)
- 41) Platt, D.; Med. Univ.Klinik Giessen:
Persönliche Mitteilung
- 42) Plummer, D.T.; P.D. Leathwood:
Biochem. J. 103, 172 (1967)
- 43) Pojer, J.; Mojcis, J. Tovarek:
Rev. franc. études clin. et biol.V 919 (1960)
- 44) Pollak, V.E.; S. Bonting; R. Muehrcke; R.M. Kark:
J. clin. Invest. 39, 1386 (1960)
- 45) Proom, H.: The Institute of Biology London W.C.I
117, 1951
- 46) Raab, W.: Wiener klin. Wschr. 78, 364 (1966)
- 47) Raab, W.; E. Donhoffner:
Klin. Wschr. 45, 1254 (1967)
- 48) Richterich, R.; P.Schaffroth; H.E. Franz:
Enzymol. biol. clin. 1, 114 (1961/62)
- 49) Riggins, R.S.; W.S.Kiser:
J. Urolog. 90, 594 (1963)
- 50) Ringdal-Kaiser, E.: Helvetica Medica Acta 6, 505 (1966)
- 51) Rosalki, S.B.; J.H.Wilkinson:
Lancet 2, 327 (1957)
- 52) Straub, F.B.: Biochemie 2. Auflage Leipzig 1963
Akademische Verlagsges. Geest/Partig K-G; 55
- 53) Szasz, G.; P.Baranyai, Zs. Czirbesz; F.Csaki:
Klin.Wschr. 14, 785 (1965)
- 54) Truss, F.; W.Hort: Med. Welt 3, 123, 1760 (1964)
- 55) Wacker, W.E.; E. Amador; L.E.Dorfman:
JAMA 188, 671 (1964)
- 56) Wacker, W.E.; E.Amador, L.E. Dorfman; T.S.Zimmermann:
Das Ärztliche Lab. 11, 204 (1965)
- 57) West, M.; Zimmermann, H.:
J. Lab. Clin.Med. 52, 185 (1958)
- 58) Wizemann, V.: Dissertation, noch nicht veröffentlicht
- 59) Yamada, K.; Hajashi, M.; Sawahi, S.; Yazaki, C.; Fukumura, A.:
J. Vitaminol.(Kyoto) 7, 265 (1961)

Herrn Prof. Dr. Schütterle danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie für die wertvolle Unterstützung und die zahlreichen Ratschläge bei der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen.

Herrn Priv.Do. Dr. Wörner und Herrn Priv.Do. Dr. Platt bin ich für die bereitwillige Beratung zur Lösung enzymologischer Probleme und Fragen der Ergebnisauswertung zu Dank verpflichtet.

Herrn Priv.Do. Dr. Beckmann danke ich für die Beratung hinsichtlich der anzuwendenden statistischen Methoden.

Herrn Dr. Dieker und Herrn Dr. Leber danke ich für ihre freundliche Unterstützung in allen Belangen dieser Arbeit.

Herrn Brünig stand mir dankenswerter Weise mit zahlreichen labortechnischen Hinweisen und Ratschlägen zur Seite.

L e b e n s l a u f

Am 24. 1. 1944 wurde ich als 6. Sohn der Eheleute Heinrich und Marie Scholz in Wolta, Kr. Trautenau/Sudetenland geboren.

Von 1950 - 1954 besuchte ich die Volksschule in Niederellenbach Kr. Rotenburg/Fulda. 1954 wechselte ich in die Geschwister Scholl-Schule, Gymnasium Melsungen über, wo ich 1963 mein Abitur ablegte. Im Sommersemester 1963 begann ich das Studium der Medizin an der Justus Liebig-Universität Giessen und legte im März 1964 die naturwissenschaftliche und im Juli 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1966 studierte ich an der Universität Wien und setzte dann meine Studien an der Universität Giessen fort. Am 31. 1. 1969 legte ich hier das Ärztliche Staatsexamen ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich am Albert-Jesioneck-Krankenhaus Giessen, an der Medizinischen Klinik der Universität Giessen und im Kreiskrankenhaus Giessen in Lich. Im August 1970 erhielt ich die Approbation als Arzt. Seitdem bin ich vertretungsweise als praktischer Arzt tätig.

